不同形式氧化锌对断奶仔猪肠道健康的影响[1]

魏婧雅　郝丽媛　单　强　马峰涛　孙　鹏*

（中国农业科学院北京畜牧兽医研究所，动物营养学国家重点实验室，北京 100193）

摘　要：锌是动物机体所需的重要微量元素，在机体内多种生理活动中都发挥着重要的作用。肠道既是营养物质消化吸收的主要场所，又是阻止饲料与外界环境中有害物质侵入机体的一道天然屏障。大量研究显示，氧化锌可影响动物肠道屏障，促进肠道功能的正常发挥，但也存在使用药理剂量氧化锌污染环境的问题。本文就氧化锌与新型氧化锌(纳米氧化锌、蒙脱石-氧化锌、包被氧化锌等)对断奶仔猪肠道机械屏障、生物屏障、免疫屏障的影响进行综述，为未来研究新型氧化锌在幼畜中的利用提供一定的理论参考。

关键词：氧化锌；新型氧化锌；肠道屏障；断奶仔猪
中图分类号：S828

肠道是饲料营养物质消化吸收的主要场所，又是防止肠道内有害物质侵入机体的一道天然屏障。肠道屏障可分为机械屏障、生物屏障和免疫屏障。早期断奶使仔猪肠道屏障受损，表现出腹泻、生长性能下降等应激反应[1-2]。锌是动物机体所需的仅次于铁的微量元素，在机体内参与营养物质消化吸收代谢、生物抗氧化、细胞与体液免疫、生长发育与生产性能的发挥等多种生理活动[3-4]。锌对肠道屏障功能的发挥、维持肠道健康也具有重要作用。通常给动物补充锌，主要是通过向饲粮中添加无机锌（主要是硫酸锌、氧化锌）或有机锌化合物（氨基酸络合锌、蛋白锌、多糖锌等），其中以无机形式的氧化锌对维持肠道结构功能与缓解仔猪腹泻效果最好[5]。氧化锌发挥缓解腹泻作用的剂量为药理剂量（2 000~4 000 mg/kg），会导致大量未吸收锌离子随粪便进入环境，造成环境污染[6-7]。我国目前已经明令禁止使用高锌，2017 年新修订的《饲料添加剂安全使用规范》中已经禁止使用高锌。近年来，新型氧化锌产品包括纳米级氧化锌、蒙脱石-氧化锌（zinc oxide–montmorillonite hybrid，ZnO-MMT）、包被氧化锌等的研发和使用日益受到关注。研究不同形式氧化锌对断奶仔猪肠道的影响在实施早期断奶的生产实践中具有重要实践意义。

收稿日期：2018-03-05
基金项目：国家重点研发计划（2016YFD0500507）；中国农业科学院科技创新工程（ASTIP-IAS07）；中央级公益性科研院所基本科研业务费（2017ywf-yb-3）
作者简介：魏婧雅（1993—），女，内蒙古包头人，硕士研究生，从事动物营养与饲料科学研究。E-mail： 18702716486@163.com。
*通信作者：孙　鹏，副研究员，博士生导师，E-mail: sunpeng02@caas.cn

1 不同形式氧化锌在饲料中的添加形式与特征

氧化锌为白色粉末，微溶于水，易溶于酸或碱溶液中。饲料级氧化锌中锌含量为 80.3%，成本较低，在饲料中稳定性强，不易结块与变性，同时对维生素的吸收影响小，因此是比较经济的饲料添加剂。研究发现，氧化锌只有以化合物形式进入肠道后才对仔猪生长有促进作用，但氧化锌为两性分子，易被胃酸降解为锌离子，所以只有加大氧化锌添加量才可发挥促生长作用。

纳米氧化锌是分子直径在1~100 nm间的一种氧化锌存在形式。纳米氧化锌粒径小、表面积较大，表现出较好的抑菌效果，其抑菌效果与表面积呈正比关系，表面积越大，抑菌效果越好[8-9]。纳米氧化锌具有极强的电子得失能力与氧化还原性，从而增强了与细菌等的亲和力，通过抑制细菌电子传递链中酶活性的方式，达到较好的杀菌效果[10]。同时，纳米氧化锌生物利用度高，可减少对环境的污染。方洛云等[11]报道，300 mg/kg纳米氧化锌与3 000 mg/kg氧化锌均可提高平均日增重和平均日采食量，降低料重比。

ZnO-MMT 是以黏土矿蒙脱石作为氧化锌载体形成的一种复合物。蒙脱石为三层片状结构，上下为硅氧四面体，中间为铝氧八面体。由于蒙脱石具有较强的离子交换特性，近年来被当作药物分子的控制释放载体来研究[12]。Hu 等[13]将溶胶凝胶法制得的 ZnO-MMT 应用于断奶仔猪，结果发现 500 或 750 mg/kg 的 ZnO-MMT 能提高仔猪肠道黏膜完整性，缓解腹泻，促进生长。

包被氧化锌是在氧化锌外覆盖一层固体制剂，减少氧化锌在胃内溶解，进入肠道后被溶解将氧化锌释放出来的一种存在形式[14]。因包被技术与包被材料大部分为高科技新型物质，成本高，因此在饲料添加剂中使用脂肪对氧化锌进行包被。但由于断奶仔猪肠道内消化脂肪的脂肪水解酶活性不高，因此受到一定的限制[15]。也有使用肠溶包衣对氧化锌进行包被的，且经研究发现，较低剂量包被氧化锌可以发挥高剂量氧化锌的功效，发挥缓解仔猪腹泻、促进生长的作用。

2 不同形式氧化锌对断奶仔猪肠道的影响

断奶仔猪腹泻可分为感染性腹泻和非感染性腹泻，均与其肠道屏障未发育完全、肠道屏障结构与功能受损有关，因此从肠道屏障入手研究不同形式氧化锌对缓解断奶仔猪腹泻的作用机制十分必要。

2.1　对肠道机械屏障的影响

肠道机械屏障由肠道黏液层、肠上皮细胞和细胞间紧密连接复合体构成[16-17]。完整的肠道机械屏障黏液层厚，肠上皮细胞与细胞间通透性低，可有效阻止饲粮抗原与病原微生物等穿过肠黏膜侵入机体，减少炎症及全身性病症等的发生。

肠道黏液层是由肠道杯状细胞分泌的黏蛋白进入肠道后与水、肠腔内其他物质结合形成的凝胶层，具有选择透过性与阻止病原微生物定植的特性，是隔离肠道菌群接触上皮细胞必不可少的[18]。Liu等[19]研究发现，2 425 mg/kg的氧化锌可以增加断奶仔猪结肠中分泌中性和酸性黏蛋白（mucins，MUC）的杯状细胞数量，同时增加糖基化黏蛋白1、2、13、20的mRNA表达量，促进肠道黏液层的形成，抑制有害微生物接触肠道上皮细胞。

肠道上皮细胞增殖与凋亡处于平衡状态是肠道发挥机械屏障作用的基础。Wang等[20]研究发现，药理剂量（3 000 mg/kg）氧化锌可增加还原型谷胱甘肽与氧化型谷胱甘肽比值，改善仔猪肠道细胞氧化还原状态，减少氧化应激对断奶仔猪肠道的损伤，抑制肠道上皮细胞的凋亡，维持肠道上皮的完整性，避免因断奶造成的肠道功能紊乱。Song等[21]研究发现，给由乙酸引起的肠道损伤的断奶仔猪饲喂500 mg/kg ZnO-MMT后，受损的肠道得到恢复，结肠中细胞凋亡酶半胱天冬酶（Caspase）-9和Caspase-3活性下降，上皮细胞凋亡减少。Kim等[22]研究发现，100 mg/kg脂质包被氧化锌可明显提高接受大肠杆菌攻毒断奶仔猪回肠的绒毛高度/隐窝深度值以及十二指肠、空肠和结肠绒毛和隐窝中杯状细胞的数量；相同剂量的脂质包被氧化锌还可以替代高剂量氧化锌，增加断奶仔猪空肠、回肠绒毛高度以及小肠绒毛处杯状细胞的数量，缓解大肠杆菌K88攻毒对断奶仔猪的影响[23]。Tian等[24]研究纳米氧化锌对断奶仔猪肠道影响时发现，同对照组相比，纳米氧化锌可明显提高仔猪空肠绒毛高度、绒毛高度/隐窝深度值，其效果同高剂量氧化锌相同。胰岛素样生长因子-Ⅰ（insulin-like growth factor-Ⅰ，IGF-Ⅰ）是一类促进细胞分化的调节细胞增殖的调控因子，有研究显示，口服IGF-Ⅰ可以增加新生仔猪肠道的重量及空肠、回肠绒毛高度[25]。Li等[26]发现，药理剂量氧化锌可增加4周龄断奶仔猪小肠黏膜中IGF-Ⅰ与其受体mRNA与蛋白的表达，促进肠上皮细胞增殖，增加小肠绒毛高度。体外研究发现，动物缺锌会使肠道闭锁小带蛋白-1（zonula occludens protein，*ZO*-1）mRNA表达量下降，肠道屏障受到破坏[27]。Wang等[28]也发现，胶囊氧化锌可显著增加断奶仔猪空肠中*IGF*-Ⅰ mRNA表达量，IGF-Ⅰ具有调节细胞增殖与分化的功能，

可显著增加空肠中*ZO*-1 mRNA表达量。上述研究结果表明，纳米氧化锌等新型氧化锌在降低添加剂量的同时，同高剂量氧化锌一样均可影响肠道机械屏障。有研究显示，高剂量氧化锌可能是通过激活21日龄仔猪肠道的细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinases，ERK），抑制p38丝裂原激活蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinases，p38）和c-jun氨基末端激酶（c-jun N-terminal kinases，JNK）的活动，调节具有促进细胞生长和分化功能的肿瘤生长因子-β1（TGF-β1）参与的信号通路，保持仔猪肠道上皮的完整性，促进消化吸收，减少腹泻[29]。而Song等[21]研究发现，ZnO-MMT可以激活肠黏膜中的ERK1/2和蛋白激酶B（Akt），影响二者参与的信号通路，改善肠道屏障的修复，减少腹泻的发生。

肠道上皮细胞间紧密连接复合体由上皮间紧密连接（Occludin、Claudin）与闭锁小带蛋白（zonula occludens protein，ZO）两大类组成。紧密连接可以允许水和水溶性小分子顺利通过，而将大分子物质阻隔在外，防止肠上皮细胞发生移位[30]。Roselli等[31]在体外培养的人肠道细胞Caco-2的培养液中加入产肠毒素型大肠杆菌（ETEC）后，Caco-2细胞间紧密连接蛋白表达下降并受到损伤，添加氧化锌后ETEC数量虽未有变化，但其对细胞的黏附与内化被抑制，且上皮间紧密连接蛋白的表达增加，肠细胞得到保护。体内试验显示，高剂量氧化锌可以增加回肠黏膜中Occludin和*ZO*-1 mRNA和蛋白表达，降低肠道通透性，有效降低仔猪血浆中*D*-乳酸含量和二胺氧化酶（DAO）活性[32-33]。纳米氧化锌等新型氧化锌同样可以增加断奶仔猪肠道上皮间紧密连接复合体的mRNA表达[21、24、27]。DAO为存在于小肠绒毛中的高活性胞内酶，是反映肠道机械屏障完整性和受损程度的重要指标。*D*-乳酸是细菌发酵的代谢产物，正常机体组织不含有*D*-乳酸，因此哺乳动物不具备将其快速降解的酶系统。正常情况下，*D*-乳酸不能进入血液，但当肠黏膜受损、通透性增加时，肠道中细菌产生的大量*D*-乳酸就可通过受损黏膜进入血液，使血浆*D*-乳酸含量升高，故血浆中*D*-乳酸含量可及时反映肠黏膜损害程度和通透性变化[34]。因此，DAO与*D*-乳酸也是判断肠黏膜通透性的指标。杨晋青等[35]研究发现，300 mg/kg的纳米氧化锌可以极显著降低断奶仔猪血浆中*D*-乳酸含量和DAO活性，对降低肠道屏障通透性的效果同高剂量（3 000 mg/kg）普通氧化锌。Long等[36]的研究结果显示，同对照组（不添加任何含锌）相比，添加500 mg/kg的纳米氧化锌与高剂量氧化锌的断奶仔猪血清中DAO活性显著下降，有效降低肠道通透性，证明该剂量的纳米氧化锌完全可以替代高剂量氧化锌应用于缓解断奶仔猪腹泻的生产中。

2.2　对肠道免疫屏障的影响

肠道免疫屏障由肠道相关淋巴组织、肠系膜淋巴结和分泌型免疫球蛋白A（secretory immunoglobulin A，sIgA）组成。肠道黏膜免疫是动物机体在长期进化中不断地与病原菌做斗争形成的先天性免疫保护机制，可以对进入肠黏膜的内毒素、细菌等进行摄取、递呈、处理，减少对机体造成的损害[37]。

肠道屏障受到抗原刺激后，免疫细胞会分泌细胞因子，介导免疫应答、炎症反应，引起局部免疫反应的发生，产生多种细胞因子，主要包括白介素、肿瘤坏死因子、干扰素等。白介素-6（IL-6）、白介素-10（IL-10）、肿瘤生长因子-β（TGF-β）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和干扰素-γ（IFN-γ）等是免疫细胞分泌的前炎性细胞因子，可促进免疫应答发生、免疫细胞生长发育以及炎症反应的发生。其中IL-6、TNF-α、IFN-γ是促进炎症发生的细胞因子，对动物肠道有损伤作用，相反IL-10、TGF-β则是抗炎症发生的细胞因子。蔡景义等[38]研究发现，体外培养的猪肠道上皮细胞遭受脂多糖（LPS）刺激后，肠道上皮细胞TNF-α的分泌量显著增加，IL-10分泌量不受影响；添加氧化锌后，高浓度氧化锌短时间与低浓度氧化锌长时间均可有效抑制TNF-α的分泌，促进IL-10的分泌。且氧化锌对肠道上皮细胞分泌IL-10具有剂量效应，随氧化锌浓度的升高，IL-10分泌量增加，发挥抗炎作用，增强动物肠道的抗炎能力。吕航[39]研究发现，2 250 mg/kg氧化锌可以显著降低断奶仔猪空肠黏膜炎症因子白介素-1β（*IL-1β*）、*IFN-γ*的mRNA相对表达丰度，并显著增加抗炎症因子*TGF-β*的mRNA相对表达丰度，减少肠道炎症的发生，改善肠道健康。前炎症因子的分泌受到细胞转录调控因子核因子κ增强子结合蛋白（nuclear factor kappa enhancer binding protein，NF-κB）的调控，细胞表面Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）模式识别分子与LPS结合后，激活下游髓样分化因子88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）等信号分子，从而激活NF-κB，促进前炎症因子的分泌。Hu等[40]研究发现，向断奶仔猪饲粮中添加600或900 mg/kg的沸石氧化锌（Z-ZnO）可减少空肠黏膜中*TNF-α*与*IFN-γ* mRNA表达量，增加*TGF-β*1和*IL*-10 mRNA表达量。Shen等[41]研究报道，仔猪饲粮中添加570 mg/kg的包被氧化锌可显著降低仔猪空肠中促炎性细胞因子*TNF-α*与*IL*-6的mRNA表达量，增加抗炎性细胞因子*TGF-β*1和*IL*-10的mRNA表达量。此外，500 mg/kg的ZnO-MMT也可减少空肠黏膜中*TNF-α*、*IL*-6和*IFN-γ*的mRNA表达量[42]。

趋化因子也是免疫细胞分泌的一种细胞因子，可以引导中性粒细胞等免疫细胞向受损伤部位聚集，使受损部位被免疫细胞浸润而发生炎症反应。Sargeant等[43]研究发现，药理剂量氧化锌可以减少大肠杆菌K88引起的断奶仔猪肠道中炎症反应的趋化因子生长调节致癌基因（*CXCL*）2、*CXCL*6、*CCL*19、*CXCL*13的表达，以及分泌型焦磷酸蛋白(secreted phosphoprotein 1，*SPP*1)等其他与炎症反应有关的免疫分子基因的表达。肥大细胞（即嗜碱性粒细胞在消化道黏膜的别称）是消化道黏膜层中大量存在的一种免疫细胞，可以释放组胺等细胞因子，增加肠道血管的通透性，引起组织的炎症反应。肥大细胞在肠道内的增殖与成熟受到干细胞因子（stem cell factor，SCF）的影响，Ou等[44]研究发现，给28日龄断奶仔猪饲喂补充100和3 000 mg/kg的氧化锌饲粮后，高剂量氧化锌组仔猪腹泻率明显下降，空肠中*SCF*的mRNA表达量下降，十二指肠、空肠上皮细胞中组胺浓度升高，十二指肠、空肠以及回肠中肥大细胞数量减少，高剂量氧化锌抑制小肠内*SCF*的表达，使小肠黏膜与黏膜下层中肥大细胞数量以及组胺浓度均减少，降低仔猪腹泻率。

sIgA是肠道免疫细胞分泌的一种抗体，具有中和抗原、抗病毒感染和肠道抗过敏作用，是肠道适应性免疫的重要组成部分[45]。岳双明[46]研究发现，饲粮高蛋白质会使断奶仔猪发生腹泻，血清中IL-1β和IL-6含量明显升高，而3 000 mg/kg氧化锌能显著或极显著降低血清IL-1β和IL-6含量，同时极显著增加空肠和回肠黏膜sIgA含量。研究表明，高蛋白质饲粮中添加药理剂量氧化锌可抑制前炎症细胞因子的分泌，促进肠道sIgA的分泌，缓解断奶仔猪营养性腹泻。新型氧化锌影响肠道黏膜sIgA分泌的相关文献较少，仅Shen等[41]和王超[47]发现低剂量包被氧化锌可以促进sIgA的分泌。

2.3　对肠道生物屏障的影响

正常动物肠道壁上定植着大量厌氧或兼性厌氧的有益菌群，构成了肠道的生物屏障。这些有益菌群可以分泌多种酶类，将饲料难以利用物质降解转化为动物可利用的营养物质，除此之外还可通过与致病微生物竞争定植位点、分泌乳酸等降低肠道pH，竞争生存所需营养物质来抑制致病微生物与肠道上皮结合与生长。氧化锌可降低仔猪的腹泻率，而腹泻的原因可能是由大肠杆菌等细菌引起的感染性腹泻，所以诸多学者猜想氧化锌可减少肠道内病原微生物的数量从而减少腹泻的发生，并进行了大量研究。氧化锌可以改变断奶仔猪肠道内菌群属组成的差异，随着氧化锌添加量的增加，回肠中菌群丰富度不断增加，且大肠杆菌数量也

不断增加[48]。Starke等[49]发现，2 425 mg/kg氧化锌饲粮能显著增加断奶仔猪小肠中的细菌多样性，同时降低乳酸菌群多样性，而使梭菌和大肠杆菌多样性增加。Yu等[50]使用16S rRNA高通量测序技术对断奶仔猪回肠与结肠中微生物多样性进行分析发现，药理剂量氧化锌可以增加断奶仔猪回肠中螺旋体菌、软壁菌、广谷菌、疣微菌、TM7共5门菌群的多样性，而结肠中菌群多样性则减少。有关氧化锌对肠道中菌群影响的研究结果也存在着一定分歧，如Li等[26]研究发现，3 000 mg/kg氧化锌对21日龄断奶仔猪回肠末端内容物和粪便中大肠杆菌、乳酸杆菌以及梭菌数量无显著影响。相反，有研究显示高剂量氧化锌不仅不能影响大肠杆菌数量，反而使肠道内优势菌群乳酸菌的数量减少[51-52]。Vahjen等[53]研究发现，3 042 mg/kg氧化锌可使28日龄断奶仔猪回肠内微生物多样性发生变化，如回肠优势菌群仍为乳酸菌，但魏斯氏菌、链球菌、明珠串菌相对丰度上升；厌氧菌如八叠球菌相对丰度下降。综上所知，氧化锌不仅没有减少反而增加了可引发腹泻的大肠杆菌等感染性病原菌的数量，这与之前的猜想有很大的出入，后有研究学者发现氧化锌减少仔猪腹泻是通过抑制病原微生物在肠道的定植来实现的。体外抑菌试验结果显示，纳米氧化锌相比氧化锌的抑菌作用更强，在纳米氧化锌和普通氧化锌质量分数均为5%条件下，二者对大肠杆菌的抑菌率分别达到97.9%和52.9%，对金黄色葡萄球菌的抑菌率分别达到98.8%和68.3%；纳米氧化锌对金黄色葡萄球菌的抑制作用高于对大肠杆菌的抑制作用[54]。纳米氧化锌不仅在体外抑菌试验中表现出了较好的抑菌作用，动物饲喂试验也显示，纳米氧化锌可以显著降低断奶仔猪小肠和结肠内容物中梭菌和大肠杆菌的数量，而且还可以增加回肠和盲肠食糜中微生物的相对丰度[10, 55]。韩荫[56]研究发现，断奶仔猪饲粮中添加500 mg/kg的纳米氧化锌后，其腹泻率降低，且回肠微生物多样性上升，其中厚壁菌门的毛螺菌科、乳酸菌科、韦荣球菌科和红蝽菌科比例显著上升，变形菌门的大肠杆菌科比例显著下降；结肠菌群多样性虽未发生变化，但有益菌比例上升，致病菌比例下降。Hu等[42]研究发现，Z-ZnO可显著降低28日龄断奶仔猪小肠中梭菌和大肠杆菌数量。综上，新型氧化锌产品对动物肠道生物屏障也有一定的影响。

3 小 结

氧化锌可通过促进和维持肠道上皮细胞、黏液层、细胞间紧密连接蛋白的发育完善与完整，影响肠道免疫细胞分泌炎症因子、抗炎因子和淋巴细胞增殖分泌免疫球蛋白的肠道免疫屏障，促进肠道优势菌群的生长，抑制病原微生物的定植，建立成熟的肠道生物屏障来抵抗、

清除侵入肠道细胞的有害物质，改善肠道健康，从而降低仔猪因断奶应激等原因造成的腹泻发生率（表1）。但在猪生产中，药理剂量氧化锌因其过高的使用剂量而对环境造成一定污染，我国新修订的《饲料添加剂安全使用规范》已禁止使用。新型氧化锌产品的出现，在降低添加剂量的同时，可达到改善断奶仔猪肠道健康与缓解腹泻的效果，因此研发更环保的新型氧化锌添加剂并阐明其对动物健康及腹泻的缓解作用机制必将成为未来畜牧业生产中的研究热点。

表1　不同形式氧化锌对断奶仔猪肠道屏障的影响

Table 1　Effects of different forms of zinc oxide on intestinal barrier of weaned piglets

添加剂类型与剂量 Forms and doses of additives	肠道机械屏障 Intestinal mechanical barrier						肠道免疫屏障 Intestinal immune barrier			肠道生物屏障 Intestinal bio-barrier	参考文献 References
	肠上皮细胞凋亡 Intestinal epithelial cell apoptosis	绒毛高度 Villus height	隐窝深度 Crypt depth	绒毛高度/隐窝深度 Villus height to trypt depth ratio	紧密连接表达 Tight junction protein expression	*D*-乳酸含量和二胺氧化酶活性 *D*-lactic acid content and and DAO activity	促炎症因子分泌 Proinflammatory cytokine secretion	抗炎症因子分泌 Anti-inflammatory cytokine secretion	分泌型免疫球蛋白A分泌 sIgA secretion	肠道菌群多样性 Intestinal microflora diversity	
氧化锌 Zinc oxide （2 000~4 000 mg/kg）	抑制	增加	增加	增加	增加	减少	抑制	促进	促进	增加	[20,32-34,39-40,47,49-51,54]
纳米氧化锌 Zinc oxide nanoparticles （100~800 mg/kg）		增加	增加	增加	增加	减少	抑制	促进		增加	[10,24,36-37,55-57]
蒙脱石-氧化锌 Zinc oxide-montmorillonitehybri	抑制						抑制	促进			[21-23,30,41,43]

d （300~900 mg/kg）								
包被氧化锌 Coated zinc oxide （100~400 mg/kg）	增加	增加	增加	增加	抑制	促进	促进	[27,42-43,48]

3

参考文献：

[1] POHL C S,MEDLAND J E,MACKEY E,et al.Early weaning stress induces chronic functional diarrhea,intestinal barrier defects,and increased mast cell activity in a porcine model of early life adversity[J].Neurogastroenterology & Motility,2017,29(11),doi:10.1111/nmo.13118.

[2] 徐建雄,盛永帅.断奶仔猪肠道屏障功能的研究进展[J].饲料工业,2013,34(24):1–6.

[3] BONAVENTURA P,BENEDETTI G,ALBARÈDE F,et al.Zinc and its role in immunity and inflammation[J].Autoimmunity Reviews,2015,14(4):277–285.

[4] 卢军锋,张甜,柴同杰.锌的营养生理作用及在畜牧业生产中的应用[J].山东畜牧兽医,2015,36(9):82–83.

[5] 王银东.无抗环保呼唤下药理剂量氧化锌的应用研究进展[J].国外畜牧学(猪与禽),2016,36(5):7–11.

[6] CARTER S,WESTERMAN P,VAN KEMPEN T,et al.Estimation of manure nutrient excretion from swine based upon diet composition and feed intake[J].The Journal of Animal Science,2002,80(Suppl. 1):137.

[7] POULSEN H D.Zinc oxide for weanling piglets[J].Acta Agriculturae Scandinavica,Section A-Animal Sciences,1995,45(3):159–167.

[8] 李治学,占秀安,汪以真.饲用氧化锌替代思路研究进展[J].中国畜牧杂志,2015,51(20):76–80.

[9] YAMAMOTO O.Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide[J].International Journal of Inorganic Materials,2001,3(7):643–646.

[10] 游兆彤,胡彩虹,宋娟,等.纳米氧化锌对断奶仔猪生长、腹泻、肠道微生物和通透性的影响[J].中国畜牧杂志,2012,48(21):43–46.

[11] 方洛云,邹晓庭,蒋林树,等.不同锌源对断奶仔猪生长性能和消化酶的影响[J].中国饲料,2004(4):20–22.

[12] JOSHI G V,PATEL H A,KEVADIYA B D,et al.Montmorillonite intercalated with vitamin B_1 as drug carrier[J].Applied Clay Science,2009,45(4):248–253.

[13] HU C H,SONG J,YOU Z T,et al.Zinc oxide–montmorillonite hybrid influences diarrhea,intestinal mucosal integrity,and digestive enzyme activity in weaned pigs[J].Biological Trace Element Research,2012,149(2):190–196.

[14] 刘连龙,李浙烽,陈强,等.包膜氧化锌体外稳定性试验及其对断奶仔猪生长性能的影响[J].中国畜牧杂志,2011,47(23):54–58.

[15] 成廷水,张博,DUROSOY S.氧化锌替代产品的研究进展[J].饲料工业,2012,33(3):17–20.

[16] 唐志芬,董梅,马迪杨,等.猪肠道机械屏障功能的概述[J].养猪,2015(6):89–90.

[17] PETERSON L W,ARTIS D.Intestinal epithelial cells:regulators of barrier function and immune homeostasis[J].Nature Reviews Immunology,2014,14(3):141–153.

[18] BIRCHENOUGH G M,JOHANSSON M E,GUSTAFSSON J K,et al.New developments in goblet cell mucus secretion and function[J].Mucosal Immunology,2015,8(4):712–719.

[19] LIU P,PIEPER R,RIEGER J,et al.Effect of dietary zinc oxide on morphological characteristics,mucin composition and gene expression in the colon of weaned piglets[J].PLoS One,2014,9(3):e91091.

[20] WANG X Q,OU D Y,YIN J D,et al.Proteomic analysis reveals altered expression of proteins related to glutathione metabolism and apoptosis in the small intestine of zinc oxide-supplemented piglets[J].Amino acids,2009,37(1):209–218.

[21] SONG Z H,KE Y L,XIAO K,et al.Diosmectite-zinc oxide composite improves intestinal barrier restoration and modulates TGF-β1,ERK1/2,and Akt in piglets after acetic acid challenge[J].Journal of Animal Science,2015,93(4):1599–1607.

[22] KIM S J,KWON CHANG H,PARK B C,et al.Effects of a lipid-encapsulated zinc oxide dietary supplement,on growth parameters and intestinal morphology in weanling pigs artificially infected with enterotoxigenic *Escherichia coli*[J].Journal of Animal Science and Technology,2015,57:4.

[23] KWON C H,LEE C Y,HAN S J,et al.Effects of dietary supplementation of lipid-encapsulated zinc oxide on colibacillosis,growth and intestinal morphology in weaned piglets challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli*[J].Animal Science Journal,2014,85(8):805–813.

[24] TIAN X,LAI W Q,HAN M M,et al.Dietary ZnO nanoparticles alters intestinal microbiota and inflammation response in weaned piglets[J].Oncotarget,2017,8(39):64878–64891.

[25] BURRIN D G,WESTER T J,DAVIS T A,et al.Orally administered IGF-I increases intestinal mucosal growth in formula-fed neonatal pigs[J].American Journal of Physiology,1996,270(5 Pt 2):R1085–R1091.

[26] LI X L,YIN J D,LI D F,et al.Dietary supplementation with zinc oxide increases IGF-Ⅰ and IGF-Ⅰ receptor gene expression in the small intestine of weanling piglets[J].The Journal of Nutrition,2006,136(7):1786–1791.

[27] FINAMORE A,MASSIMI M,DEVIRGILIIS L C,et al.Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells[J].The Journal of Nutrition,2008,138(9):1664–1670.

[28] WANG C,XIE P,LIU L L,et al.Use of lower level of capsulated zinc oxide as an alternative to pharmacological dose of zinc oxide for weaned piglets[J].Asian Journal of Animal and Veterinary Advances,2012,7(12):1290–1300.

[29] SONG Z H,XIAO K,KE Y L,et al.Zinc oxide influences mitogen-activated protein kinase and TGF-β1 signaling pathways,and enhances intestinal barrier integrity in weaned pigs[J].Innate Immunity,2015,21(4):341–348.

[30] ZHANG Z W,QIN H L.The study of the molecular structure and function of intestinal epithelial tight junction proteins[J].Parenteral & Enteral Nutrition,2005,12(6):367–369.

[31] ROSELLI M,FINAMORE A,GARAGUSO I,et al.Zinc oxide protects cultured enterocytes from the damage induced by *Escherichia coli*[J].The Journal of Nutrition,2003,133(12):4077–4082.

[32] ZHANG B K,GUO Y M.Supplemental zinc reduced intestinal permeability by enhancing occludin and zonula occludens protein-1 (*ZO*-1) expression in weaning piglets[J].British Journal of Nutrition,2009,102(5):687–693.

[33] 徐勇,刘海萍,胡彩虹,等.高锌对早期断奶仔猪肠形态和肠屏障通透性的影响[J].浙江大学学报(农业与生命科学版),2009,35(2):209–214.

[34] 王峰,赵瑛.D-乳酸与肠道屏障功能[J].临床和实验医学杂志,2006,5(4):423–424.

[35] 杨晋青,党文庆,何敏,等.不同锌源及其水平对断奶仔猪性能的影响[J].中国畜牧兽医文摘,2016,32(12):225–226.

[36] LONG L N,CHEN J S,ZHANG Y G,et al.Comparison of porous and nano zinc oxide for replacing high-dose dietary regular zinc oxide in weaning piglets[J].PLoS One,2017,12(8):e0182550.

[37] 戈娜,袁慧.肠道免疫屏障功能损伤的研究进展[J].广东畜牧兽医科技,2008,33(1):9–11.

[38] 蔡景义,周安国,田刚,等.氧化锌对LPS处理猪肠上皮细胞炎性细胞因子分泌及基因表达的影响[J].中国畜牧杂志,2011,47(23):47–50.

[39] 吕航.高锌对断奶仔猪生产性能和肠道健康的影响[D].硕士学位论文.广州:华南农业大学,2016.

[40] HU C H,XIAO K,SONG J,et al.Effects of zinc oxide supported on zeolite on growth performance,intestinal microflora and permeability,and cytokines expression of weaned pigs[J].Animal Feed Science and Technology,2013,181(1/2/3/4):65–71.

[41] SHEN J H,CHEN Y,WANG Z S,et al.Coated zinc oxide improves intestinal immunity function and regulates microbiota composition in weaned piglets[J].British Journal of Nutrition,2014,111(12):2123–2134.

[42] HU C H,SONG J,LI Y L,et al.Diosmectite-zinc oxide composite improves intestinal barrier function,modulates expression of pro-inflammatory cytokines and tight junction protein in early weaned pigs[J].British Journal of Nutrition,2013,110(4):681–688.

[43] SARGEANT H R,MCDOWALL K J,MILLER H M,et al.Dietary zinc oxide affects the expression of genes associated with inflammation:transcriptome analysis in piglets challenged with ETEC K88[J].Veterinary Immunology and Immunopathology,2010,137(1/2):120–129.

[44] OU D Y,LI D F,CAO Y H,et al.Dietary supplementation with zinc oxide decreases expression of the stem cell factor in the small intestine of weanling pigs[J].The Journal of Nutritional Biochemistry,2007,18(12):820–826.

[45] 罗治彬.肠道粘膜SIgA免疫系统的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,1997(S2):38–41.

[46] 岳双明.不同蛋白水平日粮添加高锌对早期断奶仔猪生产性能、抗氧化作用和肠道粘膜免疫的影响[D].硕士学位论文.雅安:四川农业大学,2008.

[47] 王超.包膜氧化锌促仔猪生长效果及机理研究[D].博士学位论文.杭州:浙江大学,2013.

[48] PIEPER R,VAHJEN W,NEUMANN K,et al.Dose-dependent effects of dietary zinc oxide on bacterial communities and metabolic profiles in the ileum of weaned pigs[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2012,96(5):825–833.

[49] STARKE I C,PIEPER R,NEUMANN K,et al.The impact of high dietary zinc oxide on the development of the intestinal microbiota in weaned piglets[J].FEMS Microbiology Ecology,2014,87(2):416–427.

[50] YU T,ZHU C,CHEN S C,et al.Dietary high zinc oxide modulates the microbiome of ileum and colon in weaned piglets[J].Frontiers in Microbiology,2017,8:825.

[51] HØJBERG O,CANIBE N,POULSEN H D,et al.Influence of dietary zinc oxide and copper sulfate on the gastrointestinal ecosystem in newly weaned piglets[J].Applied and Environmental Microbiology,2005,71(5):2267–2277.

[52] BROOM L J,MILLER H M,KERR K G,et al.Effects of zinc oxide and *Enterococcus faecium* SF68 dietary supplementation on the performance,intestinal microbiota and immune status of weaned piglets[J].Research in Veterinary Science,2006,80(1):45–54.

[53] VAHJEN W,PIEPER R,ZENTEK J.Increased dietary zinc oxide changes the bacterial core and enterobacterial composition in the ileum of piglets[J].Journal of Animal Science,2011,89(8):2430–2439.

[54] 喻兵权,张宏福,陆伟,等.纳米氧化锌与普通氧化锌抑菌性能差异研究[J].饲料工业,2007,28(24):34–37.

[55] 夏添.不同锌源调控断奶仔猪腹泻机理的研究[D].博士学位论文.北京:中国农业大学,2017.

[56] 韩萌.纳米氧化锌对断奶仔猪肠道菌群平衡及黏膜免疫的影响[D].硕士学位论文.北京:中国农业大学,2017.

Effects of Different Form of Zinc Oxide on Intestinal Health in Weaned Piglets

WEI Jingya HAO Liyuan SHAN Qian MA Fengtao SUN Peng*

（*State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Science*s, *Beijing* 100193, *China*）

Abstract: Zinc is a significant microelement which participates in various physiological activities in the body. As the main place to digest and absorb the nutrients, the intestine also acts as a natural physiological barrier to prevent the invasion of hazardous substances in the surroundings and feed. A large number of studies have shown that zinc oxide can affect the intestinal barriers of animals and promote the exertion of intestinal function, but the supplementation of pharmacological zinc oxide (ZnO) can induce the environmental pollution. In this article, the effects of ordinary zinc oxide and new products of zinc oxide including zinc oxide nanoparticles (nano-ZnO), zinc oxide-montmorillonite hybrid (ZnO-MMT) and coated ZnO on intestinal mechanical barrier, bio-barrier and immune barrier of weaned piglets have been reviewed, which may provide theoretical references for further study on the application of new-type zinc oxide in young stock.

Key words: zinc oxide; new-type zinc oxide; intestinal barrier; weaned piglets

---

*Corresponding author, associate professor, E-mail: sunpeng02@caas.cn （责任编辑　武海龙）